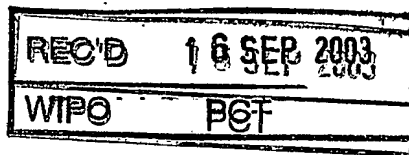




ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigeühr € 18,00
Schriftengebühr € 78,00



Aktenzeichen A 1588/2002

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma BIOCHEMIE GmbH
in A-6250 Kundl
(Tirol),**

am **18. Oktober 2002** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

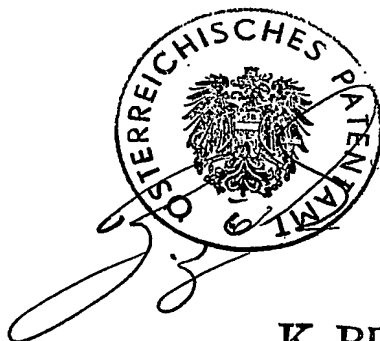
BEST AVAILABLE COPY

Österreichisches Patentamt

Wien, am 10. Juli 2003

Der Präsident:

i. A.



K. BRUNŽAK

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

A 15 88 / 2002

054 113
(51) Int. Cl. :

IXEPH

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)	Patentinhaber: BIOCHEMIE GmbH, A-6250 Kundl, Tirol
(54)	Titel der Anmeldung: Organische Verbindungen
(61)	Zusatz zu Patent Nr.
(66)	Umwandlung von GM /
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /
(30)	Priorität(en):
(72)	Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

18.10.2002, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

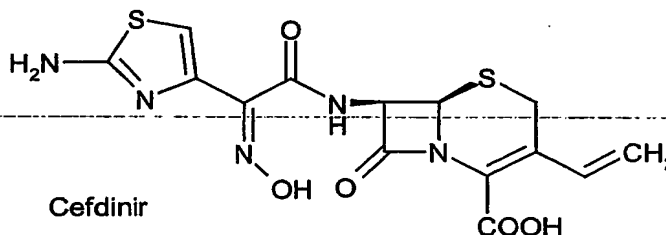
(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft organische Verbindungen, nämlich die Verbindung [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)(hydroxyimino)acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carbonsäure (Cefdinir). Cefdinir ist ein orales Cephalosporin mit antibakteriellen Eigenschaften, siehe z.B. The Merck Index Twelfth Edition, Item 1971.

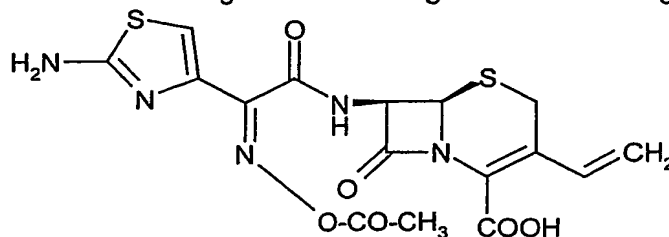
Die Herstellung von Cefdinir ist nicht einfach und Cefdinir wird nicht immer in genügender Reinheit erhalten. Es ist beispielsweise bekannt, dass die Herstellung von Cefdinir der Formel



etwa dadurch erfolgen kann, dass die Acylseitenkette an der Aminogruppe in Position 7 des Cephalosporinringgerüsts in der Form eines (reaktiven) Säurederivates der 7-Seitenkette, in der die Oximgruppe durch eine Acetylschutzgruppe geschützt ist, eingeführt werden kann, worauf die Acetylschutzgruppe zum Erhalt von Cefdinir abgespalten wird. Es ist auch bekannt, dass Cefdinir durch Bildung eines kristallinen Dicyclohexylaminsalzes nach seiner Herstellung gereinigt werden kann.

Es wurde nun überraschenderweise ein kristallines Intermediat in der Herstellung von Cefdinir gefunden, aus dem sehr reines Cefdinir erhalten werden kann, sodass bei der Herstellung von reinem Cefdinir z.B. weniger Lösungsmittel und Reaktanten verwendet und entsorgt werden müssen, als wenn die Reinigung erst auf der Stufe des Cefdinirs erfolgen würde.

In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel



Es wurde überraschenderweise gefunden, dass eine Verbindung der Formel I in der Form eines Salzes mit einer Sulfonsäure oder in der Form eines Salzes mit Schwefelsäure, als Hydrogensulfat, in kristalliner Form erhalten werden kann.

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Salzes mit einer Sulfonsäure, oder in der Form eines kristallinen Salzes mit Schwefelsäure, als Hydrogensulfat, zur Verfügung.

In einer Verbindung der Formel I ist eine Sulfonsäure bevorzugt eine Sulfonsäure der Formel



in der R₁ Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet. Alkyl ist bevorzugt (C₁₋₁₂)Alkyl, beispielsweise Methyl oder gegebenenfalls verzweigtes (C₃₋₁₂)Alkyl, Aryl ist bevorzugt, zum Beispiel Phenyl, Methylphenyl (Toluol) oder Naphthyl. Alkyl und Aryl schließt unsubstituiertes und substituiertes Aryl und Alkyl ein, beispielsweise ein- oder mehrfach durch Alkyl, beispielsweise (C₁₋₆)Alkyl, etwa Methyl, Alkyoxy, z.B. (C₁₋₆)Alkoxy, oder Nitro substituiertes Aryl.

Ein erfindungsgemäßes Salz ist ein Salz einer Verbindung der Formel I mit einer Säure der Formel HX , worin X eine Gruppe HSO_4^- oder $R_1SO_3^-$, worin R_1 die obgenannte Bedeutung hat, ist. Besonders bevorzugte Salze schliessen das Hydrogensulfat, Methansulfonat, Benzolsulfonat und Toluolsulfonat einer Verbindung der Formel I ein.

Cefdinir in der Form eines kristallinen Salzes mit einer Sulfonsäure oder mit Schwefelsäure gemäss der vorliegenden Erfindung, wird hierin auch als "Cefdinir-Intermediat" bezeichnet.

Cefdinir-Intermediate können Kristallwasser oder organische Lösungsmittel gebunden enthalten. Cefdinir-Intermediate können daher als solche, oder in der Form von Solvaten, z.B. mit organischen Lösungsmitteln, oder mit Wasser, beispielsweise in hydratisierter oder teilweise hydratisierter Form, vorliegen.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Salzes mit einer Sulfonsäure oder mit Schwefelsäure und in der Form eines Solvates, z.B. mit einem organischen Lösungsmittel oder mit Wasser, zur Verfügung.

5

Die Kristallisation einer Verbindung der Formel I in der Form des erfindungsgemäßen Salzes, die erfindungsgemäß überraschenderweise gelingt, stellt einen Reinigungsschritt hoher Effizienz in einem Herstellungsverfahren zur Herstellung von Cefdinir dar. Durch Bereitstellung des Cefdinir-Intermediats kann Cefdinir in ausgezeichneter Reinheit erhalten werden, z.B. >95 Gew.-% Reinheit, z.B. 98 Gew.-%, 99 Gew.-% oder höher, z.B. 99,5 Gew.-% oder höher gemessen durch Flächen-% HPLC. Der Verunreinigungsgehalt ist sehr gering, z.B. < 5 Gew.-% oder weniger, z. B. 3 Gew.-%, 2 Gew.-%, 1 Gew.-% oder weniger, z.B. 0,5 Gew.-%, oder noch weniger. Die Cefdinir-Reinigung kann auf einer früheren Verfahrensstufe erfolgen als erst auf der Stufe des Cefdinirs selbst.

15

Cefdinir-Intermediate kann z.B. folgendermassen hergestellt werden

- Kristallisation durch Behandlung einer Verbindung der Formel I in einem Lösungsmittel mit H_2SO_4 oder einer Sulfonsäure der Formel II,

20

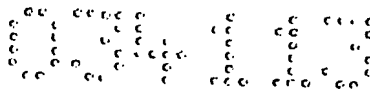
- Kristallisation durch Bereitstellung einer Verbindung der Formel I in silylierter Form und Behandlung in einem Lösungsmittel mit H_2SO_4 oder einer Sulfonsäure der Formel II in Gegenwart von H_2O , oder in einem silylierbaren protischen Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol;

25

- Reaktion von 7-Amino-3-vinyl 3- cephem-4- carboxsäure mit einem reaktiven Derivat der *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure in einem gegenüber den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel zur Herstellung einer Verbindung der Formel I und Kristallisation durch Behandlung in einem Lösungsmittel mit H_2SO_4 oder einer Sulfonsäure der Formel II, gegebenenfalls in einem Eintopfverfahren.

30

Lösungsmittel, die zur Kristallisation verwendet werden können schliessen z.B. Alkohole, wie (C_{1-6}) Alkohole, Ketone, z.B. (C_{3-6}) Ketone und Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran, und Gemische von zwei oder mehr der genannten Lösungsmittel ein, wobei gegebenenfalls Wasser anwesend sein kann. Andere Lösungsmittel können anwesend sein, z.B. inerte Lösungsmittel, die in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



verwendbar sind, beispielsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, etwa CH_2Cl_2 , Nitrile, etwa Acetonitril, Carbonsäureester, etwa Essigsäure-(C_{1-4})alkylester.

5 Zur Herstellung eines Cefdinir Intermediats kann die freie Base einer Verbindung der Formel I in einem der genannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische suspendiert und durch Zugabe einer Säure der Formel HX gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser kristallisiert werden.

10 Eine Verbindung der Formel I kann nach bekannten Methoden hergestellt werden und erfolgt vorzugsweise dadurch, dass 7-Amino-3-vinyl 3- cephem-4- carbonsäure in silylierter Form oder als Salz mit einem Amin oder Amidin bzw. Guanidin z.B. DBU, DBN oder TMG, beispielsweise einem tertiären aliphatischen Amin, mit einem reaktiven Derivat der *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure, beispielsweise *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure-mercaptopbenzthiazoly-lester, in
15 einem gegenüber den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. wie oben angegeben, umgesetzt wird.

20 Die Herstellung eines Cefdinir-Intermediates kann nach Isolierung einer Verbindung der Formel I aus dem Reaktionsgemisch erfolgen, oder erfolgt in einem Eintopfverfahren direkt in der Reaktionsmischung, durch Zugabe einer Säure der Formel HX, in der X die obengenannte Bedeutung hat, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, das zur Kristallisation verwendet werden kann, wie oben beschrieben.

25 Es kann eine äquimolare Menge einer Verbindung der Formel I und einer Säure der Formel HX eingesetzt werden, wobei ein leichter Überschuß der Säure, z.B. 1.1 bis 1.5 Moläquivalente HX per Äquivalent einer Verbindung der Formel I, von Vorteil sein kann; es können aber auch höhere Überschüsse, beispielsweise zwei bis fünf Äquivalente an Säure verwendet werden. Acyliert man ein Trialkylammoniumsalz oder ein Amidin oder Guanidinsalz von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure, sollten zum Erhalt eines
30 Cefdinir-Intermediats mindestens zwei Moläquivalente der Säure der Formel HX eingesetzt werden. Die Menge an Säure der Formel HX, die zur Kristallisation eines Cefdinir-Intermediats verwendet werden soll, hängt daher von den Reaktionsbedingungen ab, die zu dessen Herstellung verwendet werden.

Alternativ kann ein Cefdinir-Intermediat durch Zugabe der Säure der Formel HX zu einer Suspension einer Verbindung der Formel I in einem Lösungsmittel, z.B. wie oben beschrieben, erhalten werden.

- 5 Alternativ kann ein Cefdinir-Intermediat auch aus einer silylierten Verbindung der Formel I durch Zugabe der entsprechenden Säure der Formel HX kristallisiert werden, z.B. kann eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden silyliert werden, beispielsweise mit N,O-Bis-trimethylsilylacetamid, N,O-Bis-trimethylsilyl-trifluoracetamid, Mono-trimethylsilyl-trifluoracetamid, Monotrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan oder Bis-trimethylsilylharnstoff, und eine Säure der Formel HX unter oben beschriebenen Bedingungen zugesetzt werden.
- 10

- Zur Entsilylierung einer Verbindung der Formel I sind im allgemeinen spezielle Maßnahmen nicht notwendig, zur Entsilylierung reicht im allgemeinen die Zugabe einer Säure der Formel HX und die Zugabe von Wasser oder einem silylierbaren protischen Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, aus.
- 15

Cefdinir-Intermediate gemäß vorliegender Erfindung eignen sich besonders gut zur Herstellung von Cefdinir, da Cefdinir in hoher Reinheit erhalten werden kann.

- 20 Die Herstellung von Cefdinir aus Cefdinir-Intermediaten kann nach an sich bekannten Methoden durch Abspaltung der Acetylenschutzgruppe am Sauerstoff des Oxims in einer Verbindung der Formel I vorgenommen werden, wobei anstatt bisher üblicher Ausgangsprodukte ein Cefdinir-Intermediat gemäß vorliegender Erfindung als
- 25 Ausgangsprodukt eingesetzt wird. Die Acetylenschutzgruppe ist sowohl säure- als auch baselabil, sodass diese Schutzgruppe in saurem oder in basischem Milieu abgespalten werden kann. In saurem Milieu kann als Säure z.B. H_2SO_4 eingesetzt werden, wobei die Abspaltung z.B. in alkoholischem oder wäßrig-alkoholischem Lösungsmittel erfolgen kann.
- 30 Im basischen Milieu kann als Base z.B. NH_3 , NaOH oder KOH oder ein Erdalkalicarbonat, z.B. K_2CO_3 , Na_2CO_3 oder $NaHCO_3$ eingesetzt werden, wobei die Abspaltung z.B. in wäßrigem oder wäßrig organischem Lösungsmittel erfolgen kann. Bevorzugt ist ein basisches Milieu, z.B. mit pH Wert 7.5 – 9.5, z. B. 8 – 9.

Cefdinir kann aus dem Reaktionsgemisch, je nach verwendeter Methode, durch Zugabe einer Base (bei Abspaltung im sauren Milieu) oder durch Zugabe einer Säure (bei Abspaltung im basischen Milieu) in reiner Form kristallisiert werden.

- 5 In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Cefdinir zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man
- a) eine Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Salzes mit einer Sulfonsäure oder mit Schwefelsäure bereitstellt,
 - b) die Verbindung der Formel I durch Abspaltung der Acetylgruppe am Sauerstoff des Oxims in Cefdinir überführt, und
 - c) Cefdinir aus der Reaktionsmischung aus Stufe b) isoliert, z.B. kristallisiert.

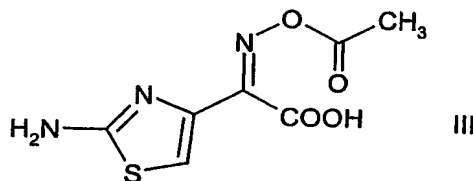
10

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Salzes zur Herstellung von Cefdinir zur

15

In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Cefdinir zur Verfügung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

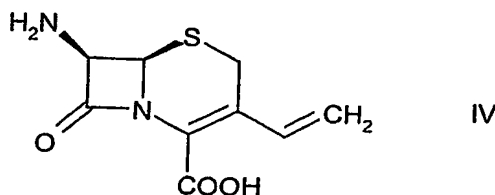
- 20 a) ein reaktives Derivat einer Verbindung der Formel



beispielsweise ein reaktives Derivat der *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxycarbonyloximino)-essigsäure, z.B. *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxycarbonyloximino)-essigsäuremercaptobenzthiazolylderivat,

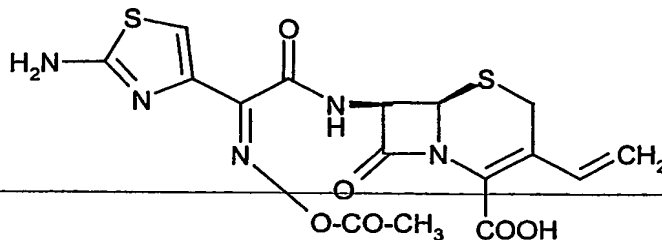
25

mit einer Verbindung der Formel



beispielsweise in reaktiver Form, wie 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure in silylierter Form,

zum Erhalt einer Verbindung der Formel



beispielsweise 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-
cephem-4-carbonsäure, in der die Carbonsäure gegebenenfalls silyliert ist,
umgesetzt wird,

- b) einer Verbindung der Formel I eine Säure HX, worin X eine Gruppe HSO_4^- oder R_1SO_3^- und R_1 Alkyl oder Aryl bedeuten, zum Erhalt eines kristallinen Salzes einer Verbindung der Formel I mit einer Säure HX, zugesetzt wird,
- c) ein kristallines Salz aus Stufe b) isoliert wird,
- d) eine Verbindung der Formel I aus Stufe c) durch Abspaltung der Acetylgruppe am Sauerstoff des Oxims in Cefdinir übergeführt wird, und
- e) Cefdinir aus der Reaktionsmischung aus Stufe d) isoliert wird.

In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyl-oximino)-essigsäure-benzthiazoly-lester dar, in dem man die syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyl-oximino)-essigsäure als Tri-n-butylammoniumsalz einsetzt.

In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der aktiven Esters dar, z.B. syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäuremercaptobenzthiazoly-lester, in dem man die Verbindung der Formel III in wasserfeuchter Form direkt umwandelt. Unter „wasserfeucht“ versteht man z.B. bis ca. 50 Gew.-% z.B. 20 – 40 Gew.-% Wassergehalt. Sowohl auf einen gesonderten Trocknungsschritt, als auch auf Isolierung des Trockenproduktes wird daher verzichtet.

Obige Verfahren sind einfacher und wirtschaftlicher als zuvor.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist eine grosshandelsübliche Menge Cefdinir z.B. 100 – 10.000 kg oder mehr, z. B. 15.000 – 50.000 kg, in hoher Reinheit, welches durch
5 obenbeschriebenes Verfahren hergestellt wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern. Die Temperaturangaben sind in °Celsius und sind nicht korrigiert. Folgende Abkürzungen werden in den Beispielen verwendet:

10	BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
	BSU	Bis(trimethylsilyl)harnstoff
	DMAc	N,N-Dimethylacetamid
	EtOH	Ethanol
	Fp	Schmelzpunkt
15	HMDS	Hexamethyldisilazan
	MeOH	Methanol
	MsOH	Methansulfonsäure
	RT	Raumtemperatur
	TEA	Triethylamin
20	TMSI	Trimethylsilyljodid
	TsOH	p-Toluolsulfonsäure

Beispiel 1**7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Salzes mit Methansulfonsäure**

Einer Mischung von 5.0 g 3-Vinyl-cephem-4-carbonsäure in 50 ml CH₂Cl₂ und 5.87 g BSU

- 5 werden bei RT 20 µl TMSI zugegeben und die erhaltene Mischung wird gerührt. Es wird eine Suspension erhalten, die filtriert wird. Der erhaltene Filtrückstand wird mit 10 ml CH₂Cl₂ gewaschen, das erhaltene Filtrat wird mit 10 ml DMAc vermischt und die erhaltene Mischung wird bei 30° mit 9.2 g *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)essig-säure-mercaptobenzthiazolylester versetzt. Die erhaltene Mischung wird bei 30° gerührt, auf 0°
- 10 abgekühlt und mit einer Lösung von 1.9 ml MsOH in einer Mischung aus 10.5 ml EtOH und 2.4 ml Wasser zugetropft. Es wird 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines kristallinen Salzes mit MsOH erhalten, das abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

- 15 Auswaage: 11.32 g.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ= 2.21(s,3H), 2.41(s,3H), 3.61&3.88(ABq, 2H,J=17.7Hz), 5.24(d,1H, J=4.9Hz), 5.32(d,1H,J=11.4Hz), 5.61(d,1H,J=17.5Hz), 5.83(dd,1H,J=4.8&7.9Hz), 6.91(dd, 1H,J=11.2&17.5Hz), 7.21(s,1H), 10.03(d,1H,J=7.9Hz). Fp: 200° (Zersetzung).

20 **Beispiel 2**

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Salzes mit p-Toluolsulfonsäure

Eine Mischung von 15.0 g 3-Vinyl-cephem-4-carbonsäure in 150 ml CH₂Cl₂ wird zum Sieden erhitzt und mit 13.6 ml HMDS und 10 µl TMSI versetzt. Die erhaltene Mischung wird unter

- 25 Stickstoff auf Rückfluß erhitzt. Es wird eine klare Lösung erhalten, die auf 30° abgekühlt und mit 30 ml DMAc und 27.6 g *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)essig-säure-mercaptobenzthiazolylester versetzt wird. Die erhaltene Mischung wird bei 30° gerührt und einer Lösung von 16.4 g TsOH (in der Form eines Monohydrats) in einer Mischung aus 31.5 ml EtOH und 7.2 ml Wasser zugetropft. Es wird 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methyl-
- 30 carbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines kristallinen Salzes mit TsOH erhalten, das abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

Auswaage: 39,32g. ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ= 2.21(s,3H), 2.28(s,3H), 3.61&3.89(ABq, 2H,J=17.7Hz), 5.25(d,1H,J=4.8Hz), 5.32(d,1H,J=11.4Hz), 5.61(d,1H,J=17.5Hz),

5.84(dd,1H,J=4.8&7.9Hz), 6.92(dd,1H,J=11.1&17.4Hz), 7.12&7.48(AA'BB'm,4H), 7.22(s,1H), 10.04(d,1H,J=7.9Hz). Fp: 185° (Zersetzung).

Beispiel 3

5 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Hydrogensulfats

Eine Mischung von 5.0 g 3-Vinyl-cephem-4-carbonsäure in 50 ml CH₂Cl₂ wird bei RT mit 7.1 ml BSA versetzt. Die erhaltene Mischung wird gerührt, auf 30° erwärmt und mit 10ml DMAc und 9.2 g *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure-mercaptobenzthiazolylester versetzt. Die erhaltene Mischung wird bei 30° gerührt, auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0.79 ml konzentrierter Schwefelsäure in einer Mischung aus 10.5 ml EtOH und 2.4 ml Wasser versetzt. 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Hydrogensulfats kristallisiert, wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

10
15 Auswaage: 10.58 g. ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ= 2.20(s,3H), 3.61&3.89(ABq, 2H,J=17.7Hz), 5.24(d,1H,J=4.8Hz), 5.32(d,1H,J=11.4Hz), 5.60(d,1H,J=17.5Hz), 5.83(dd,1H,J=4.8&7.9Hz), 6.91(dd,1H,J=11.2&17.5Hz), 7.17(s,1H), 10.00(d,1H,J=7.9Hz). Fp: 210° (Zersetzung).
Gehalt H₂SO₄: 10.7% (Theorie Hydrogensulfat: 10.08%).

20 Beispiel 4

[6-R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)(hydroxyimino)acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carbonsäure

Eine Lösung von 6.0 g 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)acetamido-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure in der Form eines Salzes mit TsOH in 20 ml MeOH wird bei 0° mit 1.05 ml konzentrierter H₂SO₄ versetzt, die erhaltene Mischung wird bei ≤10° gerührt und in ca. 150 ml einer wässrigen, 3%igen NaHCO₃-Lösung eingetropft. Der pH-Wert der erhaltenen Mischung wird auf pH 5.0 eingestellt, 0.6 g Aktivkohle werden zugegeben, es wird gerührt, und die Aktivkohle wird abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird auf 25° bis 30° erwärmt und der pH Wert mit 2n H₂SO₄ auf pH 3 eingestellt. [6-R-

25
30 [6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)(hydroxyimino)acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carbonsäure kristallisiert, wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Auswaage: 3.09 g.

Beispiel 5**syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)essigsäure-
mercaptobenzthiazolylester**

10,0g getrocknete *syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure*
5 (*Wassergehalt <1,0 Gew.-%*) werden bei Raumtemperatur in 100ml Methylenchlorid
suspendiert und es wird auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 10 Minuten werden 11,3ml
Tributylamin zugetropft und es wird 15 Minuten nachgerührt. Die Lösung wird mit 18,6g Bis-
(benzothiazol-2-yl)-disulfid versetzt und 5 Minuten gut durchgerührt. In einem Zeitraum von
20 Minuten werden nun 9,7ml Triethylphosphit zudosiert und die Suspension wird 1,5
10 Stunden kräftig bei 0°C gerührt, anschließend auf -20°C gekühlt und weitere 1,5 Stunden
gerührt. Das gelbliche kristalline Produkt wird filtriert, 3x mit je 20ml kaltem Methylenchlorid
gewaschen und über Nacht bei 30°C im Vakuum getrocknet.

Auswaage: 15,6 g

15 ¹H-nmr(DMSO-*d*₆) δ2.22(s, 3H), 7.36(s, 1H), 7.48(br s, 2H), 7.59(m, 2H), 8.09(m, 1H),
8.22(m, 1H)

Beispiel 6**syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)essigsäure-
mercaptobenzthiazolylester**

20,0g *syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroximinoessigsäure* werden in 100ml Wasser
suspendiert und durch die Zugabe von 23ml 5M Natronlauge gelöst. Bei einer Temperatur
von 20-28°C werden 25,3ml Essigsäureanhydrid langsam zugetropft, wobei der pH Wert der
25 Lösung durch gleichzeitige Zugabe von 5M Natronlauge zwischen 7,0 und 7,5 gehalten wird.
Danach wird 60 Minuten bei 25°C gerührt.
Es wird auf <10°C gekühlt und innerhalb 1 Stunde mit 45ml konz. Salzsäure auf pH 3,0
angesäuert, wobei *syn-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäure*
auskristallisierte. Es wird 60 Minuten bei <5°C nachgerührt, filtriert und 3x mit je 30ml kaltem
30 Wasser gewaschen.
Das so erhaltene wasserfeuchte Produkt wird in 250ml Methylenchlorid suspendiert und
solange unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt, bis der
Wassergehalt der Suspension ≤0,05 Gew.-% ist.

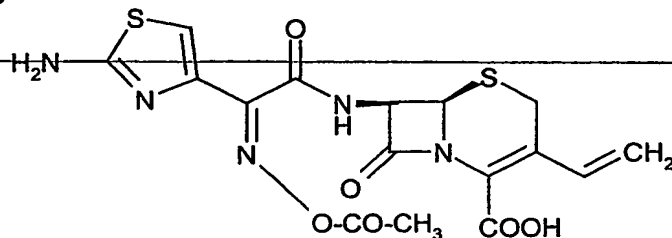
Dann werden bei 0°C 28,3ml Tributylamin zugegeben und 15 Minuten gerührt. Die klare Lösung wird mit 46,5g Bis-(benzothiazol-2-yl)-disulfid versetzt und 5 Minuten gut durchgerührt. Nach der Zugabe von 24,3ml Triethylphosphit wird 90 Minuten nachgerührt und danach auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird 90 Minuten gerührt, dann filtriert und 3x mit je 50ml kaltem Methylenchlorid gewaschen. Das Material wird über Nacht bei 30°C getrocknet.

Auswaage: 30,0g

¹H-nmr(DMSO-d₆) δ 2.22(s, 3H), 7.36(s, 1H), 7.48(br s, 2H), 7.59(m, 2H), 8.08(m, 1H), 8.22(m, 1H)

Patentansprüche

- ## 1. Verbindung der Formel



in der Form eines kristallinen Salzes.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das kristalline Salz ein Salz mit einer Sulfonsäure, oder ein Salz mit Schwefelsäure, als Hydrogensulfat, ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Sulfonsäure eine Sulfonsäure der Formel

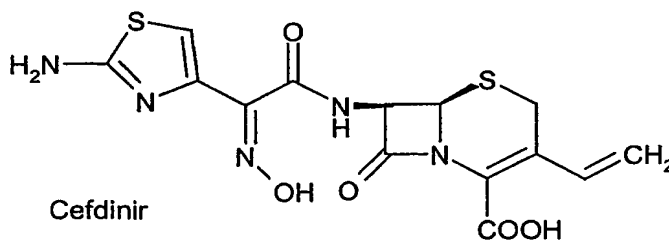


11

in der R₁ Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet, ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet dass das kristalline Salz ein p-Toluolsulfonat, Methansulfonat oder Hydrogensulfat ist.

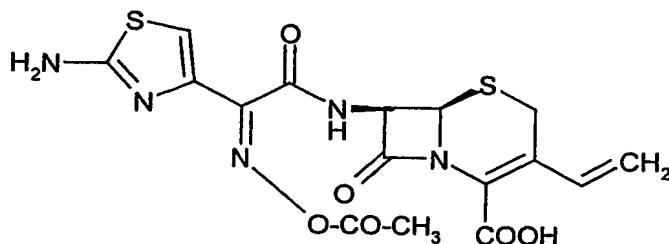
- ## 5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



Cefdinir

dadurch gekennzeichnet, dass

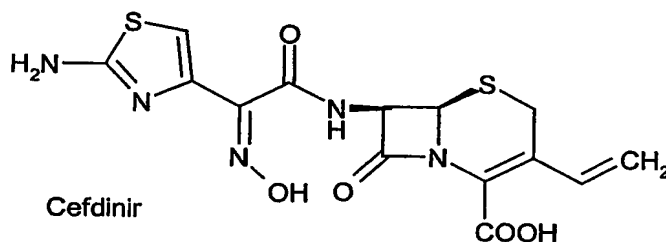
- a) eine Verbindung der Formel



in der Form eines kristallinen Salzes mit einer Sulfonsäure oder mit Schwefelsäure bereitgestellt wird,

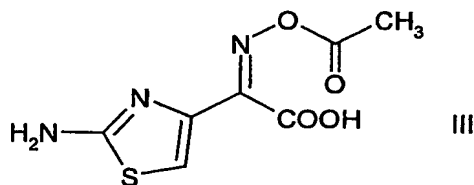
- b) die Verbindung der Formel I durch Abspaltung der Acetylgruppe am Sauerstoff des Oxims in Cefdinir übergeführt wird, und
- c) Cefdinir aus der Reaktionsmischung aus Stufe b) isoliert wird.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

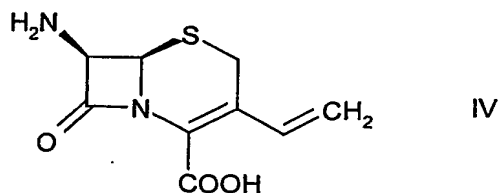


dadurch gekennzeichnet, dass

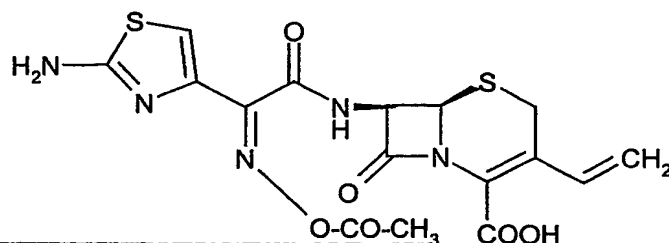
- a) ein reaktives Derivat einer Verbindung der Formel III



mit einer Verbindung der Formel



zum Erhalt einer Verbindung der Formel



umgesetzt wird,

- b) einer Verbindung der Formel I eine Säure HX, worin X eine Gruppe HSO_4^- oder R_1SO_3^- und R_1 Alkyl oder Aryl bedeuten, zum Erhalt eines kristallinen Salzes einer Verbindung der Formel I mit einer Säure HX, zugesetzt wird,
- c) ein kristallines Salz aus Stufe b) isoliert wird,
- d) eine Verbindung der Formel I aus Stufe c) durch Abspaltung der Acetylgruppe am Sauerstoff des Oxims in Cefdinir übergeführt wird, und
- e) Cefdinir aus der Reaktionsmischung aus Stufe d) isoliert wird.

10

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktives Derivat eine Verbindung der Formel III *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyloximino)-essigsäuremercaptopbenzthiazolylester einsetzt.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I in der Form eines kristallinen Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Cefdinir.

9. Cefdinir mit Reinheit >99 Gew.-%.

10. Verfahren zur Herstellung von *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyl-oximino)-essigsäure-benzthiazolylester in dem man *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyl-oximino)-essigsäure als Tri-*n*-butylammoniumsalz einsetzt.

11. Verfahren zur Herstellung von *syn*-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methylcarbonyl-oximino)-essigsäure-benzthiazolylester in dem man die Verbindung der Formel III in wasserfeuchter Form einsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die wasserfeuchte Form bis 50 Gew.-% Wasser, z. B. 20 – 40 Gew.-% Wasser enthält.

- 

Handbook

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.